



⑪ Numéro de publication : **0 661 037 A1**

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑳ Numéro de dépôt : **94402919.8**

⑤① Int. Cl.⁶ : **A61K 7/00**

㉔ Date de dépôt : **16.12.94**

③① Priorité : **30.12.93 FR 9315867**

④③ Date de publication de la demande :
05.07.95 Bulletin 95/27

⑥④ Etats contractants désignés :
AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE

⑦① Demandeur : **L'OREAL**
14, rue Royale
F-75008 Paris (FR)

⑦② Inventeur : **Ribier, Alain**
5, Rue Jean-Jacques Rousseau
F-75001 Paris (FR)
Inventeur : **Simonnet, Jean-Thierry**
24, Rue Léon Frot
F-75011 Paris (FR)
Inventeur : **Girerd, Florence**
61, Rue de Ménilmontant
F-75020 Paris (FR)
Inventeur : **Gagnebien-Cabanne, Françoise**
42, Avenue de la Division Leclerc
F-92320 Chatillon (FR)

⑦④ Mandataire : **Lhoste, Catherine**
L'OREAL,
90 rue du Général Roguet
F-92583 Clichy Cédex (FR)

⑤④ **Composition pour lutter contre le vieillissement, agissant simultanément sur les couches superficielles et profondes de la peau, son utilisation.**

⑤⑦ La composition de l'invention comprend une première dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches profondes de la peau et contenant au moins un actif choisi parmi les agents hydratants, antiradicaux libres, kératolytiques, les protides, les enzymes, les agents antiélastase et anticollagénase, les dérivés d'acides gras, pour traiter ces couches profondes et une deuxième dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches superficielles de la peau et contenant au moins un actif choisi parmi les agents kératolytiques, tenseurs, hydratants, restructurants de surface, antiradicaux libres, pour traiter ces couches superficielles.

EP 0 661 037 A1

Best Available Copy

La présente invention a pour objet une composition pour le traitement cosmétique ou dermatologique des imperfections ou affections de la peau, y compris le cuir chevelu. Elle se rapporte plus particulièrement à une composition pour lutter contre le vieillissement, comprenant au moins un actif véhiculé par au moins deux catégories distinctes de vésicules lipidiques.

L'invention se rapporte aussi à une utilisation de cette composition pour lutter contre le vieillissement de la peau, et à un procédé de traitement contre le vieillissement de la peau.

On connaît de nombreux exemples de compositions cosmétiques ou dermatologiques destinées au traitement de la peau, présentant un ou des actifs adaptés au traitement de la peau, encapsulés dans des vésicules ou sphérules lipidiques (appelées aussi liposomes).

On entend par vésicules ou sphérules lipidiques des particules formées d'une membrane constituée par un ou plusieurs feuillets concentriques, ces feuillets comportant une ou plusieurs couches bimoléculaires de lipides amphiphiles encapsulant une phase aqueuse. La phase aqueuse peut contenir des substances actives hydrosolubles et les couches bimoléculaires de lipides amphiphiles peuvent contenir des substances actives lipophiles.

Ces sphérules ont généralement un diamètre moyen compris entre 10 nm et 5000 nm.

Parmi les nombreux documents publiés concernant cette matière, on peut citer le certificat d'addition français 2408387 qui décrit une composition à base de dispersions aqueuses de sphérules lipidiques ioniques ou non ioniques encapsulant au moins une substance active. Plus précisément, ce document décrit des compositions contenant au moins deux dispersions de sphérules contenant des actifs différents, dans le but d'obtenir un système mixte, c'est-à-dire un système où l'on associe une première dispersion de sphérules contenant une première catégorie de substance active à une seconde dispersion de sphérules contenant une autre catégorie de substance active, qui permet aux deux catégories de substances d'agir simultanément au moment du traitement et d'obtenir éventuellement un effet synergique qui ne se produirait pas si l'on faisait agir successivement et séparément ces deux catégories de substances.

La demanderesse a maintenant mis au point des compositions cosmétiques et/ou dermatologiques pour lutter contre le vieillissement, permettant l'action simultanée de deux actifs différents et permettant, de plus, à ces actifs d'agir dans des zones différentes de la peau, c'est-à-dire dans les couches superficielles et dans les couches profondes de la peau, augmentant de ce fait très nettement l'efficacité de ces compositions et l'effet complémentaire ou synergique des actifs d'antivieillessement mis en oeuvre.

La demanderesse a également mis au point des compositions cosmétiques ou dermatologiques pour lutter contre le vieillissement, permettant au même actif d'agir simultanément dans les couches superficielles et dans les couches profondes de la peau, assurant un traitement plus complet et donc plus efficace du désordre dont elle souffre.

La composition selon l'invention se rapporte aussi bien à la lutte contre l'apparition du vieillissement que celle contre les marques de vieillissement existantes, comme les rides et que la protection de la peau contre les irradiations lumineuses.

On sait qu'au cours du processus de vieillissement, il apparaît différents signes sur la peau, très caractéristiques de ce vieillissement, se traduisant notamment par une modification de la structure et de la fonction cutanée. Ce vieillissement est de nature physiologique mais il est également photoinduit, c'est-à-dire dû à l'exposition répétée de la peau à la lumière et, par conséquent, à la formation de radicaux libres oxygénés par action de cette lumière sur les constituants de la peau.

Les principaux signes cliniques de vieillissement cutané sont notamment les suivants apparition de rides profondes en augmentation avec l'âge. On constate en particulier une désorganisation du "grain" de la peau, c'est-à-dire que le micro-relief est moins régulier et présente un caractère anisotrope.

Par ailleurs, le teint de la peau est généralement modifié, il apparaît plus pâle et plus jaune, ce qui semble être dû essentiellement à une désorganisation de la microcirculation (moins d'hémoglobine au niveau du derme papillaire). De nombreuses taches colorées apparaissent en surface, ce qui est dû à une mélanogénèse altérée. Il existe sur certaines zones des irritations diffuses et parfois des télangiectasies.

Un autre signe clinique de vieillissement est l'aspect sec et rêche de la peau qui est dû essentiellement à une desquamation plus importante, ces squames en diffractant les rayons lumineux participent aussi à l'aspect un peu gris du teint.

On constate enfin une perte de fermeté et de tonicité de la peau qui, comme pour les rides, s'explique du moins en partie par une atrophie dermique et épidermique ainsi qu'un aplatissement de la formation dermoépidermique.

On constate donc que les signes cliniques de vieillissement cutané résultent essentiellement d'un dysfonctionnement des principaux mécanismes biologiques intervenant au niveau de la peau.

Aussi, les compositions selon l'invention sont aptes à traiter les rides déjà existantes, à prévenir le vieillissement de la peau et à la protéger en supprimant la formation de radicaux libres.

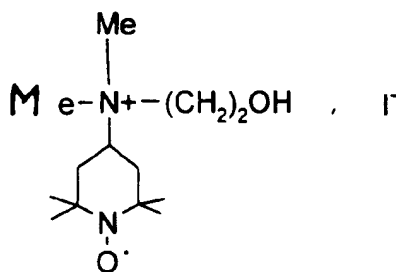
Il est bien connu que la peau est constituée de couches superficielles, le *Stratum Corneum*, et de couches profondes, l'épiderme vivant et le derme. Or, on ne savait pas dans l'art antérieur délivrer spécifiquement tel actif dans les couches superficielles et, simultanément, le même ou tel autre actif dans les couches profondes.

La présente invention a pour objet une composition pour lutter contre le vieillissement, agissant simultanément sur les couches superficielles et profondes de la peau, caractérisée en ce qu'elle comprend une première dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches profondes de la peau et contenant au moins un actif choisi parmi les agents hydratants, antiradicaux libres, kératolytiques, les protides, les enzymes, les agents antiélastase et anticollagénase, les dérivés d'acide gras, pour traiter ces couches profondes et une deuxième dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches superficielles de la peau et contenant au moins un actif choisi parmi les agents kératolytiques, tenseurs, hydratants, restructurants de surface et antiradicaux libres, pour traiter ces couches superficielles.

Selon un mode de réalisation particulier, les actifs contenus dans la première dispersion de vésicules et dans la deuxième sont les mêmes.

La demanderesse a utilisé un moyen de tri des vésicules permettant à l'homme de l'art de sélectionner aisément les vésicules lipidiques aptes à véhiculer l'actif dans les couches profondes de la peau, appelées vésicules de profondeur, et celles aptes à véhiculer l'actif dans les couches superficielles de la peau, appelées vésicules de surface.

Ce tri s'effectue sur la base de la constante de diffusion D d'une sonde introduite dans les vésicules. Cette sonde est l'ASL [l'iodure de N-(1-oxy-2,2,6,6-tétraméthyl-4-pipéridinyl)-N-diméthyl-N-hydroxyéthylammonium] de formule :



Les vésicules pour lesquelles la constante de diffusion D de la sonde dans le *Stratum Corneum* est $> 1.10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ sont les vésicules aptes à pénétrer dans les couches profondes de la peau.

Les vésicules pour lesquelles la constante de diffusion D de la sonde dans le *Stratum Corneum* est $< 1.10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ sont les vésicules aptes à véhiculer l'actif dans les couches superficielles de la peau.

Les vésicules de la première catégorie, dites de profondeur, sont en général à l'état fluide à température ambiante (autour de 20 °C), et celles de la seconde catégorie, dites de surface, sont en général à l'état gélifié à la température ambiante. Le moyen de reconnaître l'état des vésicules consiste à déterminer la température de transition de phase (lamellaire fluide-gel) du lipide principal constituant leur membrane, par analyse thermique différentielle (ATD).

D'autres caractéristiques de ces vésicules sont en relation avec leur aptitude à délivrer l'actif plus ou moins en profondeur dans la peau. C'est en particulier le cas du taux d'encapsulation.

Le glucose est un marqueur classiquement utilisé pour ce type de détermination (cf. notamment Liposomes a practical approach de R.R.C. New, IRL Press (1990), p. 125-136).

Le taux d'encapsulation est exprimé par le volume de solution de glucose, encapsulée dans les vésicules, mesuré en μl par rapport à l'unité de poids (mg) des lipides constituant la membrane. Ce taux d'encapsulation est déterminé immédiatement après l'étape de séparation du glucose libre et du glucose encapsulé (T_0) ainsi que vingt-quatre heures après cette séparation (T_{24} heures).

La différence entre ces 2 déterminations successives illustre la perméabilité des vésicules vis-à-vis du glucose encapsulé, ce qu'on peut encore appeler leur potentiel d'encapsulation.

La première catégorie de vésicules (délivrant l'actif dans les couches profondes de la peau) présente un fort potentiel d'encapsulation des petites molécules hydrosolubles classiquement modélisées par le glucose, ce potentiel d'encapsulation se maintenant au moins 24 heures. La seconde catégorie de vésicules (délivrant l'actif dans les couches superficielles de la peau) ne retient pas le glucose à l'état encapsulé pendant le même temps.

Les lipides principaux constituant les vésicules de la première catégorie (actif délivré en profondeur)

comportent au moins une chaîne grasse linéaire et saturée, de longueur allant de 16 à 30 atomes de carbone, tels que les phospholipides hydrogénés (de plantes ou d'oeuf), les phospholipides synthétiques saturés tels que la dipalmitoyl-phosphatidylcholine, les alkyléthers ou alkylesters de polyols à une, deux ou trois chaînes grasses par molécule. Ces lipides sont utilisés seuls ou en mélange.

5 Les lipides principaux constituant les vésicules de la seconde catégorie (actif délivré en surface) sont choisis en particulier dans le groupe comprenant des lipides ioniques tels que notamment les phospholipides naturels à base de plantes ou d'oeuf, contenant des chaînes grasses insaturées ayant de 16 à 30 atomes de carbone ; des lipides non ioniques tels que les alkyléthers ou alkylesters de polyols comportant une ou plusieurs chaînes grasses par molécule, dont au moins une chaîne grasse de longueur inférieure à 16 atomes de carbone, tels que le lauryl polyglycéryl-6-cétearyl glycol éther, décrit en détail dans la demande de brevet FR 92-09603 déposée par L'Oréal.

On peut de façon connue incorporer dans la phase lipidique constituant la membrane lipidique des vésicules, au moins un additif choisi dans le groupe formé des stérols (phytostérols, cholestérol, phytostérols polyoxyéthylénés) ; des alcools, diols et triols à longue chaîne (phytanetriol), des amines à longue chaîne et leurs dérivés ammonium quaternaire des esters phosphoriques d'alcools gras et leurs sels alcalins (Na, K) tels que le dicétylphosphate, le dicétylphosphate de sodium, les alkylsulfates (cétylsulfate de sodium), les sels alcalins du cholestérol sulfate ou du cholestérol phosphate, le sel de sodium de l'acide phosphatidique, les lipoaminoacides et leurs sels tels que les acylglutamates de sodium.

On peut citer comme exemple de vésicules de la première catégorie (délivrant l'actif dans les couches profondes de la peau) les vésicules obtenues à partir des lipides suivants (nom CTFA):

- A/ cholestérol / lipoaminoacide caséique notamment dans un rapport pondéral 45/45/10 (où A est un cétyléther de triglycérile commercialisé par la société Chimex sous le nom Chimexane NL);
- B/ cholestérol / dicétylphosphate notamment dans un rapport pondéral 60/135/15 (où B est un mélange de mono-, di- et tri-cétyléther de triglycérile commercialisé par la société Chimex sous le nom Chimexane NT);
- Span 40 (de chez Ici ou Sorbitan palmitate)/ cholestérol / acylglutamate de sodium (commercialisé sous le nom de HS11 par la société Ajinomoto), notamment dans un rapport pondéral 47,5/47,5/5 ;
- Stéarate de PEG 8 / cholestérol / acylglutamate de sodium avec notamment un rapport pondéral 47,5/47,5/5 (où le stéarate de PEG 8 est le polyéthylène glycol à 8 motifs d'oxyde d'éthylène commercialisé par la société Unichema sous le nom Stéarate PEG 400) ;
- Stéarate de PEG 8 / cholestérol / phytanetriol / acylglutamate de sodium avec notamment un rapport pondéral 47,5/20/27,5/5;
- Lécithine hydrogénée phytostérolpolyoxyéthyléné à 5 motifs d'oxyde d'éthylène notamment dans un rapport pondéral 60/40 ;
- Distéarate de méthylglucose polyoxyéthyléné à 20 motifs d'oxyde d'éthylène / cholestérol / acylglutamate de sodium notamment dans un rapport pondéral 45/45/10 (le distéarate étant par exemple celui vendu sous le nom Glucam E 20 distéarate par Amerchol);
- A / cholestérol / dicétylphosphate avec notamment un rapport pondéral 47,5/47,5/5 ;
- Distéarate de diglycérile (par exemple celui vendu par Nihon sous le nom Emalex DS G2) /cholestérol / acylglutamate de sodium dans un rapport pondéral 45/45/10 ;
- Mono- et di-stéarate de saccharose (par exemple celui vendu par Grillo sous le nom Grilloten PSE 141 G) / cholestérol / acylglutamate de sodium, notamment dans un rapport pondéral 45/45/10;
- Tristéarate de tétraglycérile (par exemple celui vendu par Nikkol sous le nom Tetraglyn 3S) / cholestérol / acylglutamate de sodium, notamment dans un rapport pondéral de 45/45/10.

45 On peut citer comme exemples de vésicules de la deuxième catégorie (délivrant l'actif dans les couches superficielles de la peau) les vésicules obtenues à partir des lipides suivants :

- Lécithine de tournesol ;
- Natipide II (lécithine de soja / éthanol / eau dans un rapport pondéral 60/20/20 commercialisé par Nattermann) ;
- C (lécithine de soja / cholestérol / propylène glycol dans un rapport pondéral 40/30/30 commercialisé par Nattermann sous le nom NAT 50 PG) ;
- D / dimyristylphosphate notamment dans un rapport pondéral 95/5 (où D est un éther de lauryl polyglycéryl-6-cétearyl glycol commercialisé par la société Chimex sous le nom Chimexane NS).

Le tableau I ci-après donne pour certaines vésicules obtenues à partir des lipides ci-dessus, la constante de diffusion D de l'ASL dans le *Stratum Corneum* et dans l'épiderme/derme ainsi que le taux d'encapsulation du glucose, et la température de transition de phase du lipide principal constituant la membrane. La constante de diffusion a été mesurée pour une concentration en ASL encapsulé de 0,35 % en poids par rapport au poids total de la composition.

TABLEAU I

Réf.	SYSTEMES LIPIDIQUES		Proportions % en poids (mg)	Coefficient de diffusion D en 10 ⁻⁷ cm ² s ⁻¹ dans le Stratum Corneum	dans l'épiderme/ derme	Taux d'encapsulation glucose en µl/mg		Température de transition de phase en °C
	1ère catégorie = profond					To	T24h	
1	A/cholestérol/lipoaminoacide caséique		45/45/10 (67,5/67,5/15)	42	5	7,5	6,8	50
2	B/cholestérol/dicétylphosphate		60/35/5 (90/52,5/7,5)	58	2	11,1	11,1	54
3	Span 40/cholestérol/acylglytamate de sodium		47,5/47,5/5 (71,25/71,25/7,5)	42	2	13,8	13,8	50
4	Stéarate de PEG 8/cholestérol/ acylglytamate de sodium		47,5/47,5/5 (71,25/71,25/7,5)	42	2	14,4	14,4	55
5	Stéarate de PEG 8/cholestérol/ phytanetriol/acylglytamate de sodium		47,5/20/27,5/5 (71,25/30/ 41,25/7,5)	8,3	2,5	4,1	3,0	55
6	Lécithine hydrogénée/phytostérol polyoxyéthyléné		60/40 (90/60)	8	2	6,0	4,8	80
2ème catégorie = surface								
7	Lécithine de tournesol		100 (150)	0,3	0,2	1,6	0	< 0
8	Natipide II (lécithine de soja/ éthanol/eau)		20/16/64 (30/24/96)	0,4	0,2	0,4	0	< 0
9	C (lécithine de soja/stérols/ propylène glycol)		60/20/20 (90/30/30)	0,25	0,1	1,8	0	< 0
10	D/dimyristylphosphate		95/5 (142,5/7,5)	0,3	0,2	2,0	0	14

La mesure de la constante de diffusion D s'effectue par combinaison de deux méthodes utilisant une sonde paramagnétique, l'ASL : la résonance paramagnétique électronique (RPE) unidimensionnelle et périodique d'une part et l'imagerie cinétique RPE d'autre part. Ces deux méthodes sont décrites respectivement dans les articles International Journal of Pharmaceutics, 62 (1990) p. 75-79, Elsevier de V. Gabrijelcic et al. "Evaluation of liposomes as drug carriers into the skin by one-dimensional EPR imaging" et Periodicum Biologorum vol. 93, n° 2, p. 245-246, (1991) de V. Gabrijelcic et al. "Liposome entrapped molecules penetration into the skin measured by nitroxide reduction kinetic imaging".

La mesure du taux d'encapsulation s'effectue comme décrit dans le document RRC New cité précédemment et celle de la température de transition de phase comme décrit ci-dessus.

Avantageusement, on utilise simultanément plusieurs actifs dans chaque catégorie de vésicules, présentant la même fonction et/ou conférant à la peau, en surface et en profondeur, le même type d'effet ; les actifs de surface et de profondeur sont donc complémentaires.

Les actifs de profondeur et de surface utilisables dans l'invention sont ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique ou dermatologique.

Les actifs de profondeur sont choisis parmi les agents hydratants, antiradicaux libres, kératolytiques, les protides, les dérivés d'acide gras, les enzymes, les agents antiélastase et anticollagénase.

Comme agents hydratants, on peut citer le lactate de sodium, les polyols, et en particulier la glycérine, le mannitol et les acides aminés.

Comme agents participant à une action d'antiradicaux libres, on peut citer les dérivés de l'acide phosphonique, l'acide éthylènediamine tétracétique et ses sels tels que le sel de sodium, la guanosine, la superoxydismutase, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés (acétate), l'éthoxyquine, la lactoferrine, la lactoperoxydase, et les dérivés nitroxydes.

Comme agents kératolytiques de profondeur, on peut citer les alpha-hydroxy acides dérivés de fruits tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide citrique, l'acide mandélique et leurs mélanges ; les dérivés d'acide salicylique tels que l'acide n-octanoyl-5-salicylique ou l'acide n-dodécanoyl-5 salicylique, le rétinol (vitamine A) et ses dérivés.

Comme protides, on peut citer les dérivés peptidiques, les protéines (de blé ou de soja) et leurs hydrolysats. Comme dérivés d'acide gras, on peut citer les phospholipides polyinsaturés dont les phospholipides d'acide gras essentiels de poulpe.

Comme agents antiélastase, on peut citer les peptides de graines de légumineuses tels que ceux commercialisés par les laboratoires Sériobiologiques de Nancy sous la référence Parelstyl. Comme agents anticollagénase, on peut citer les inhibiteurs de métalloprotéase tels que l'acide éthylènediamine (EDTA) et la cystéine.

Les enzymes utilisables comme actif de profondeur sont notamment les enzymes de réparation de l'ADN.

Les actifs de surface sont choisis parmi les agents kératolytiques, tenseurs, hydratants, restructurants de surface et antiradicaux libres.

Comme agents kératolytiques de surface, on peut citer les alpha-hydroxy acides tels que l'acide lactique, l'acide salicylique, l'acide n-octanoyl-5-salicylique.

Comme tenseurs, on peut citer les hydrolysats de protéine (par exemple le soja), tels que ceux commercialisés par la société Silab sous la référence Tensine.

Comme restructurant de surface, on peut citer les extraits peptidiques de soja ou de collagène tels que ceux commercialisés par la société Coletica sous la référence Neptigène II.

Comme hydratants de surface, on peut utiliser les mêmes actifs que ceux de profondeur cités précédemment.

Comme antiradicaux libres, on peut citer le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés (acétate), les superoxyde dismutases, l'éthoxyquine, la guanosine, la lactoperoxydase, le glutathion peroxydase, les extraits végétaux à activité antiradicalaire tels que l'extrait aqueux de germe de blé commercialisé par la société Silab sous la référence Detoxiline.

Les actifs de surface et de profondeur peuvent représenter de 0,02 % à 10 % du poids total de la composition. De plus, les deux catégories de vésicules peuvent contenir d'autres actifs cosmétiques tels que les oligoéléments, les sucres, etc.

Les compositions selon l'invention peuvent présenter toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique telles que les gels aqueux, les émulsions, les lotions, les pommades, les sérums et plus particulièrement les gouttelettes d'huile dispersées par les vésicules telles que décrites dans les brevets français FR-A-2485921 et FR-A-2490504.

De façon connue, dans les compositions de l'invention on peut trouver en plus des vésicules, une huile végétale, minérale, siliconée ou synthétique, dispersée dans une phase aqueuse et également des adjuvants hydrophiles comme les gélifiants, les antioxydants, les conservateurs, les opacifiants, des adjuvants lipophi-

les tels que les huiles essentielles et les parfums, des pigments et des charges comme décrit dans les brevets français ci-dessus. Par exemple des billes de polyéthylène peuvent être ajoutées pour assurer une action nettoyante (scrub). L'huile dispersée peut représenter de 2 % à 40 % en poids par rapport au poids total de la composition et les adjuvants peuvent représenter, au total, de 0,1 % à 10 % en poids.

5 L'invention a aussi pour objet une utilisation de la composition définie précédemment pour la préparation d'une pommade destinée à lutter contre le vieillissement ainsi qu'à un procédé pour lutter contre le vieillissement, consistant à appliquer sur la peau cette composition.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront mieux de la description qui suit, donnée à titre illustratif et non limitatif.

10

A) Obtention de vésicules lipidiques renfermant l'ASL

Les lipides constitutifs de la paroi des vésicules sont pesés et dissous dans 10 ml de méthanol. La solution alcoolique est alors transvasée dans un flacon rond de 50 ml à col rodé, que l'on place ensuite sur un évap-
15 rateur rotatif, de telle façon que le contenu soit thermostaté à la température de 30 °C. L'évaporation est poussée jusqu'au dépôt d'un film sec de lipides sur les parois du flacon.

3 ml d'une solution aqueuse 0,01 molaire d'ASL sont alors ajoutés dans le ballon qui est ensuite secoué à la main pendant environ 10 minutes, soit à la température ambiante (20 °C) pour les vésicules du tableau I
20 référencées 7 à 10, soit à la température de 50 °C pour les vésicules référencées 1 à 6 du tableau I. On laisse alors le milieu s'équilibrer à température ambiante, pendant 2 heures, puis on place la dispersion dans un sac de dialyse et au contact de 500 ml d'eau distillée. La dialyse s'effectue pendant une nuit. Après une nuit, l'eau est changée et la dialyse est poursuivie pendant 4 heures supplémentaires.

Un fil de coton de 0,3 mm d'épaisseur est alors mis à tremper dans la dispersion de vésicules puis mis
25 au contact d'une coupe de peau provenant d'une oreille de porc fraîchement récupérée dans un abattoir destiné à l'approvisionnement alimentaire.

L'échantillon d'oreille prélevé est rincé à l'eau et découpé en tranches de 1 mm d'épaisseur, 5 mm de large et 10 mm de long puis placé dans une cellule de maintien. Les mesures de diffusion de l'ASL dans la peau sont effectuées dans les 24 heures suivant le prélèvement de peau.

30 B) Obtention de la composition cosmétique

1° Obtention des vésicules de première catégorie (diffusant en profondeur)

On prépare les vésicules (de profondeur) selon une méthode usuelle de co-fusion des différents cons-
tituants (voir tableau I) de la membrane choisis. Ainsi, on fond le constituant membranaire ayant le point
35 de fusion T_f le moins élevé. On ajoute les autres constituants membranaires y compris les actifs puis on homogénéise sous agitation moyenne et enfin on hydrate partiellement en maintenant la température de fusion T_f définie ci-dessus.

A la pâte obtenue, on ajoute une solution aqueuse d'au moins un premier actif, pour le traitement en
profondeur. Une turbine est actionnée pendant 1 h 30 pour bien hydrater, en maintenant la température
40 T_f . On rajoute au milieu réactionnel un ou plusieurs autres actifs pour le traitement en profondeur, on homogénéise et diminue la température du milieu jusqu'à la température ambiante (20 °C).

2° Obtention de vésicules de seconde catégorie (diffusant en surface)

On introduit à température ambiante (20 °C) et par simple agitation une solution aqueuse d'un (ou
plusieurs) second actif pour le traitement en surface dans le mélange choisi de constituants devant former
45 la membrane des vésicules de surface (voir tableau I). On obtient ainsi des vésicules de surface encapsulant le second actif de surface.

3° Obtention de la composition "double liposomes"

Au milieu contenant les vésicules de profondeur, on ajoute la phase grasse (les huiles) de la compo-
sition et on la disperse (à température ambiante) sous agitation. On mélange alors le milieu réactionnel
50 obtenu à celui contenant les vésicules de surface. Eventuellement, on ajoute alors les adjuvants tels que des conservateurs, un gélifiant que l'on peut neutraliser si nécessaire par une base (triéthanolamine ou soude) et des parfums, etc...

Le produit obtenu se présente sous forme d'une crème blanche, douce et onctueuse, utilisable dans le
domaine cosmétique et/ou dermatologique selon la nature des actifs (de surface et de profondeur) choisis.

55 On donne ci-après des exemples particuliers de compositions cosmétiques conformes à l'invention.

EXEMPLE 1 : Crème double liposomes, anti-rides*- Préparation A : liposomes de profondeur :*

5	Stéarate de PEG 8/cholestérol/acylglutamate de sodium dans un rapport pondéral 47,5/47,5/5	11,26 g
	Acétate de tocophérol	1,00 g
	Glycérine	5,63 g
10	Hydrolysate de protéine de soja (actif)	0,37 g
	Sel disodique de l'acide éthylènediamine- tétracétique (séquestrant)	0,19 g
15	Eau déminéralisée	qsp 100 g

- Préparation B : liposomes de surface :

20	Natipide II commercialisé par la société Natterman	33,33 g
	Glycérine (actif)	33,33 g
	Collagène natif marin (actif)	8,33 g
25	Eau déminéralisée	qsp 100 g

- Composition double liposomes :

30	Préparation A	26,65 g
	Préparation B	9,00 g
	Huile végétale	16,40 g
	Huile de silicone volatile	4,00 g
35	Palmitate de rétinyle	0,6 g
	Parfum	0,4 g
	Acide citrique	0,02 g
40	Microsphères de copolymère de chlorure de vinylidène	0,20 g
	Conservateurs	1,18 g
	Polymère carboxyvinyle (gélifiant)	0,50 g
45	Soude	0,15 g
	Eau déminéralisée	qsp 100 g

EXEMPLE 2 : Crème double liposomes, antiradicaux libres*- Préparation A : Liposomes de profondeur :*

55

5	Stéarate de PEG 8/cholestérol/acylglutamate de sodium dans un rapport pondéral 47,5/47,5/5	10,33 g
	alpha-tocophérol	1,00 g
	Glycérine	13,77 g
	Guanosine	0,30 g
	Sel disodique de l'acide éthylènediamine-tétracétique (actif)	0,17 g
10	Eau déminéralisée	qsp 100 g

- Préparation B : liposomes de surface :

15	Natipide II commercialisé par la société Natterman	35,29 g
	Extrait aqueux de germes de blé (actif) commercialisé par la société Silab sous la référence Detoxiline	5,88 g
	Glycérine	35,30 g
20	Eau déminéralisée	qsp 100 g

- Composition double liposomes :

25	Préparation A	29,05 g
	Préparation B	8,50 g
	Huile végétale	20,50 g
30	Huile de silicone volatile	3,50 g
	Parfum	0,40 g
	Acide citrique	0,02 g
35	Conservateurs	1,18 g
	Polymère carboxyvinyle (gélifiant)	0,50 g
	Soude	0,15 g
40	Eau déminéralisée	qsp 100 g

EXEMPLE 3 : Crème double liposomes, anti-âge

- Préparation A : Liposomes de profondeur :

45	Stéarate de PEG 8/cholestérol/acylglutamate de sodium dans un rapport pondéral 47,5/47,5/5	11,52 g
50	Glycérine	5,76 g
	Sel disodique de l'acide éthylènediamine-tétracétique (séquestrant)	0,19 g
	Mélange d'alpha-hydroxy acides de fruits (acides lactique/glycolique/citrique : 35/15/8) (actif)	1,92 g
55	Eau déminéralisée	qsp 100 g

- Préparation B : Liposomes de surface :

Natipide II commercialisé par la société Natterman	35,29 g
Acide lactique (actif)	5,88 g
Eau déminéralisée	qsp 100 g

- Composition double liposomes :

Préparation A	26,05 g
Préparation B	8,50 g
Huile végétale	17,00 g
Huile de silicone volatile	4,00 g
Parfum	0,40 g
Conservateurs	1,18 g
Polymère carboxyvinyle (gélifiant)	0,50 g
Soude	0,15 g
Eau déminéralisée	qsp 100 g

EXEMPLE 4 : Crème double liposomes, anti-âge

- Préparation A Liposomes de profondeur :

Stéarate de PEG 8/cholestérol/acylglycinate de sodium dans un rapport pondéral 47,5/47,5/5	11,26 g
Acétate de tocophérol	0,37 g
Acide n-octanoyl-5-salicylique (actif)	0,37 g
Glycérine	5,63 g
Sel disodique de l'acide éthylènediamine-tétracétique	0,19 g
Eau déminéralisée	qsp 100 g

- Préparation B : Liposomes de surface :

Natipide II commercialisé par la Société Natterman	36,58 g
Acide salicylique (actif)	2,44 g
Glycérine	36,6 g
Eau déminéralisée	qsp 100 g

- Composition double liposomes :

Préparation A	26,65 g
Préparation B	8,20 g
Huile végétale	17,00 g
Huile de silicone volatile	4,00 g
Parfum	0,40 g
Acide citrique	0,02 g
Conservateurs	1,70 g
Polymère carboxyvinylique (gélifiant)	0,50 g
Soude	0,15 g
Eau déminéralisée	qsp 100 g

Revendications

- Composition pour lutter contre le vieillissement, agissant simultanément sur les couches superficielles et profondes de la peau, caractérisée en ce qu'elle comprend une première dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches profondes de la peau et contenant au moins un actif choisi parmi les agents hydratants, antiradicaux libres, kératolytiques, les protides, les agents antiélastase et anticollagénase, les enzymes, les dérivés d'acide gras, pour traiter ces couches profondes et une deuxième dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches superficielles de la peau et contenant au moins un actif choisi parmi les agents kératolytiques, tenseurs, hydratants, restructurants de surface, antiradicaux libres, pour traiter ces couches superficielles.
- Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les vésicules de la première dispersion assurent une diffusion d'ASL [(iodure de N-(1-oxyl-2,2,6,6-tétraméthyl-4-pipéridinyl)-N-diméthyl-N hydroxyéthylammonium], dans le *Stratum Corneum*, $> 1.10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$ et en ce que les vésicules de la seconde dispersion assurent une diffusion d'ASL dans le *Stratum Corneum* $< 1.10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$.
- Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que les vésicules de la première dispersion sont à l'état fluide à température ambiante et les vésicules de la seconde dispersion sont à l'état gélifié à température ambiante.
- Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les vésicules de la première dispersion assurent une encapsulation du glucose pendant au moins 24 heures et en ce que les vésicules de la seconde dispersion assurent une encapsulation du glucose pendant moins de 24 heures.
- Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que les vésicules de la première dispersion sont formées de lipides comportant au moins une chaîne grasse linéaire et saturée ayant de 16 à 30 atomes de carbone.
- Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que les vésicules de la première dispersion sont formées d'au moins un lipide choisi parmi les phospholipides naturels hydrogénés, les phospholipides synthétiques saturés, les alkyléthers de polyols à au moins une chaîne linéaire grasse, les alkylesters de polyols à au moins une chaîne grasse, et leurs mélanges.
- Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que les vésicules de la première dispersion sont formées d'au moins un lipide choisi parmi:
Cétyléther de triglycéryle / cholestérol / lipoaminoacide caséique ;
Mélange de mono-, di- et tri-cétyléther de triglycéryle cholestérol / dicétylphosphate ;
Cétyléther de triglycéryle / cholestérol / dicétylphosphate ;

Sorbitan palmitate / cholestérol / acylglutamate de sodium ;
 Stéarate de PEG 8 / cholestérol / acylglutamate de sodium ;
 Distéarate de diglycéryle / cholestérol / acylglutamate de sodium ;
 Mono- et di-stéarate de saccharose / cholestérol / acylglutamate de sodium ;
 Stéarate de PEG 8 / cholestérol / phytanetriol / acylglutamate de sodium ;
 Distéarate de méthylglucose polyoxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène / cholestérol / acylglutamate
 de sodium ;
 Lécithine hydrogénée / phytostérol polyoxyéthyléné ;
 Tristéarate de tétraglycéryle / cholestérol / acylglutamate de sodium.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que les vésicules de la seconde dispersion sont formées de lipides choisis parmi les phospholipides ioniques naturels contenant des chaînes grasses insaturées ayant de 16 à 30 atomes de carbone, les alkyléthers ou alkylesters de polyols comportant une ou plusieurs chaînes grasses par molécule, dont au moins une chaîne grasse de longueur inférieure à 16 atomes de carbone et leurs mélanges.
9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que les vésicules de la seconde dispersion sont formées d'au moins un lipide choisi parmi :
 Lécithine de tournesol ;
 Lécithine de soja / éthanol / eau ;
 Lécithine de soja / cholestérol / propylène glycol ;
 Ether de lauryl polyglycéryl-6-cétéarylglycol / dimyristylphosphate.
10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que l'actif de la première dispersion et celui de la seconde dispersion assurent la même fonction et/ou le même type d'effet.
11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que les actifs de première et seconde dispersion sont les mêmes.
12. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que l'actif contenu dans la première dispersion est choisi parmi la glycérine, les dérivés d'acide phosphonique, l'acide éthylène-diaminetétracétique et ses sels, les alpha-hydroxyacides et leurs sels, les dérivés d'acide salicylique, les dérivés peptidiques, les hydrolysats de protéine, les phospholipides polyinsaturés, l'acide n-octanoyl-5-salicylique, le tocophérol et ses dérivés, le rétinol et ses dérivés, les superoxydismutases, la guanosine, la lactoperoxydase et la lactoferrine.
13. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que l'actif contenu dans la seconde dispersion est choisi parmi l'acide salicylique et ses dérivés, l'acide n-octanoyl-5-salicylique, les alpha-hydroxyacides, les hydrolysats de protéines, les dérivés du collagène, la glycérine, le tocophérol et ses dérivés, les superoxyde dismutases, l'éthoxyquine, la guanosine, la lactopéroxydase.
14. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle contient, en outre, une phase huileuse dispersée dans une phase aqueuse.
15. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce qu'elle contient, en outre, des adjuvants hydrophiles ou lipophiles.
16. Utilisation de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, pour la préparation d'une pommade destinée au traitement du vieillissement.
17. Procédé de traitement du vieillissement, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur la peau une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 94 40 2919

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A	EP-A-0 559 502 (L'OREAL) * exemple 12 *	1-17	A61K7/00
A	--- SOAP, COSMETICS, CHEMICAL SPECIALTIES, vol.69, no.7, 793, US page 77 'formulation ideas' * liposome eye treatment *	1-17	
A,D	--- INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol.62, no.1, 1990, NL pages 75 - 79 GABRIJELCIC ET AL. 'evaluation of liposomes as drug carriers into the skin by one-dimentional epr imaging' * le document en entier *	1-17	
A	--- WO-A-93 15708 (L'OREAL) * le document en entier *	1-17	
A,D	--- FR-A-2 408 387 (L'OREAL) * le document en entier *	1-17	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
			A61K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 6 Avril 1995	Examinateur Fischer, J.P.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons A : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

RPO FORM L501 03.92 (P04C02)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)